

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-031595

(43)Date of publication of application : 31.01.2002

(51)Int.Cl.

G01N 21/05

G01N 15/00

G01N 21/49

G01N 21/64

(21)Application number : 2000-213854

(71)Applicant : SYSMEX CORP

(22)Date of filing : 14.07.2000

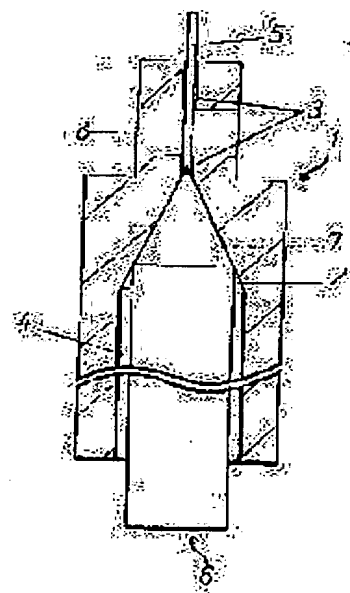
(72)Inventor : TOBIMATSU HIROAKI

## (54) MANUFACTURING METHOD OF FLOW CELL AND FLOW CELL

## (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To execute position adjustment and fixation of a micro-tube accurately and easily, when the micro-tube is used on a orifice part of a flow cell used for a particle analytical device or the like.

SOLUTION: A circular cone part 7 of a jig 6 is inserted into a circular cone-shaped through hole 2 and brought into close contact therewith. Then, the micro-tube 5 is inserted into a cylindrical through hole 3 so as to be positioned coaxially with the jig 6, and the micro-tube 5 head is brought into contact with the jig 6. The circular cone part 7 of the jig 6 blocks a connection part between the circular cone-shaped through hole 2 and the cylindrical through hole 3, to thereby enable optimum position adjustment without projection of the micro-tube 5 head into the circular cone-shaped through hole 2, and without stay thereof into the cylindrical through hole 3.



(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号  
特開2002-31595  
(P2002-31595A)

(43)公開日 平成14年1月31日(2002.1.31)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード(参考)
G 0 1 N 21/05		G 0 1 N 21/05	2 G 0 4 3
15/00		15/00	Z 2 G 0 5 7
21/49		21/49	A 2 G 0 5 9
21/64		21/64	Z

審査請求 未請求 請求項の数6 O L (全 7 頁)

(21)出願番号 特願2000-213854(P2000-213854)

(22)出願日 平成12年7月14日(2000.7.14)

(71)出願人 390014960

シスメックス株式会社

神戸市中央区脇浜海岸通1丁目5番1号

(72)発明者 飛松 弘晃

神戸市中央区脇浜海岸通1丁目5番1号

シスメックス株式会社内

(74)代理人 100088867

弁理士 西野 卓嗣

Fターム(参考) 2G043 AA01 CA06 DA05 EA01 EA14

GA07 GB01 GB03 HA01 LA05

2G057 AA02 AA11 AB07 AC01 BA05

BD04 CB05 DC01 DC07

2G059 AA01 BB04 BB06 BB12 BB13

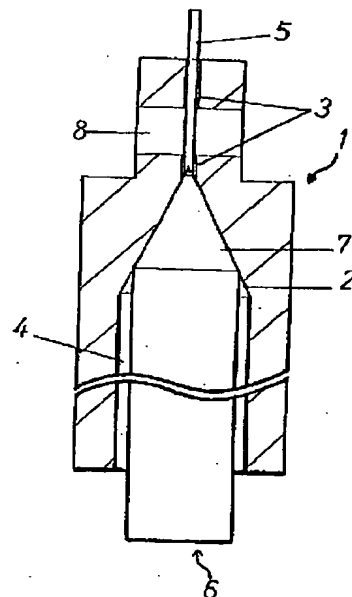
CC16 DD12 EE02 JJ11 KK04

(54)【発明の名称】 フローセルの製造方法およびそのフローセル

(57)【要約】

【課題】粒子分析装置等に利用されるフローセルのオリフィス部に微細管を用いる際の、微細管の位置調整・固定を正確かつ容易になる。

【解決手段】治具6の円錐部7を円錐状貫通孔2に挿入、密着させる。次に微細管5を筒状貫通孔3に、治具6と同軸上に位置するよう挿入し、微細管5先端と治具6を接触させる。治具6先端の円錐部7が円錐状貫通孔2と筒状貫通孔3の接続部分を塞ぐことにより、微細管5先端が円錐状貫通孔2内に突出することなく、また筒状貫通孔3内にとどまることもなく、最適な位置調整が可能となる。そして微細管5と保持部1を接着する。



## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】微細管と、微細管の端部に接続させる円錐状貫通孔を備える保持部と、該円錐状貫通孔に密着するテーパ角度の円錐部を有する治具と、を用い、円錐状貫通孔と治具の円錐部とを密着させる第 1 工程と、保持部に対し、前記治具とは反対側から、該治具の同一軸上に微細管を配置し、該微細管端部を治具の円錐部に接触させる第 2 工程と、微細管と保持部を接着する第 3 工程と、を含むことを特徴とするフローセルの製造方法。

【請求項 2】微細管の断面形状において、外縁部の断面形状と内部孔の断面形状のうち少なくとも一方は正方形または長方形である微細管を用いた、請求項 1 に記載のフローセルの製造方法。

【請求項 3】前記円錐状貫通孔に整流部を接続してなる保持部を用いた、請求項 1 に記載のフローセルの製造方法。

【請求項 4】微細管と、微細管の端部に接続させる円錐状貫通孔を備える保持部と、該円錐状貫通孔に密着するテーパ角度の円錐部を有する治具と、を用い、円錐状貫通孔と治具の円錐部とを密着させる第 1 工程と、保持部に対し、前記治具とは反対側から、該治具の同一軸上に微細管を配置し、該微細管端部を治具の円錐部に接触させる第 2 工程と、微細管と保持部を接着する第 3 工程と、を含む工程によって製造されるフローセル。

【請求項 5】微細管の断面形状において、外縁部の断面形状と内部孔の断面形状のうち少なくとも一方は正方形または長方形である微細管を用いた、請求項 4 に記載のフローセル。

【請求項 6】前記円錐状貫通孔に整流部を接続してなる保持部を用いた、請求項 4 に記載のフローセル。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】この発明は、粒子分析装置等に利用されるフローセルに微細管を用いる際の、フローセル製造方法およびそのフローセルに関する。

## 【0002】

【従来の技術】血液分析や尿中成分分析等、検体検査における粒子計測においては、その測定方法としてフローサイトメトリー法が多用されている。この方式では、ノズルから吐出された試料液（粒子の浮遊液）の周囲にシース液を流すことによってシースフローセル内で試料液を細く絞り込む。そこで光学的、あるいは電気的測定を行うことにより、試料液中の粒子の計測や分析を行うことができる。なお、「シースフロー」とは、オリフィスを層流状態で流れるシース液の中央部で粒子の浮遊液をほぼ粒子の外径まで絞り、粒子を精度良く一列に整列させて通過させる流れをいう。また、フローセルの構造において、シース液とその中央部を流れる粒子の浮遊液との層流状態を作り出すためにシース液を助走させる部分を「整流部」といい、前記層流を徐々に細く絞り込みな

がらオリフィスへ導く部分を「加速部」といい、光学的あるいは電気的測定を行うために、粒子浮遊液を細く絞った状態で流す部分を「オリフィス部」という。

【0003】ところで昨今の検体検査では、病院の検査室や検査センター内のみならず、患者の近くでの検査（いわゆる point of care、POC）も重視されてきているところ、POC 分野検査装置には、小型、軽量、操作性等と並び、安価であるという点が要求されている。だが従来のフローセルは非常に高価なものであった。その理由としては、シース液と試料液の安定した層流を確保するために、フローセルの内壁は可能な限り滑らかにする必要のあるところ、切削加工によりフローセルを製造するには非常な熟練を要した。また、オリフィス部の製造にしても数枚のガラス片を貼り合わせて溶着させる、といった具合に非常に手間のかかる工程を要した。更に、オリフィス部と加速部を個別に成形し、それらを接着する場合にも、精密な切削加工に加え、相互に熱や薬品などによって溶着させる方法を用い、一体成形を行ってきた。つまり、従来のフローセルはその製造の困難さ、要求される加工精度の高さゆえ、どうしても製造コストが上がってしまうのである。

【0004】このようなフローセルを用いた装置は製造コストの面から POC 分野検査装置には不向きであった。そこでフローセルのコストダウンを図るべく、オリフィス部に安価な微細管を用いたフローセルの開発が進められた。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】整流部、加速部、オリフィス部が一体成形されている従来型フローセルは高価である反面、使用時のセッティングは比較的容易であった。一方、オリフィス部に安価な微細管を用いる場合には、以下図 1、図 2 をもって説明するような問題が生ずる。すなわち、保持部 1（なお、本発明において「保持部」とは、加速部となる円錐状貫通孔、および該円錐状貫通孔の先端に対して微細管を保持・接続するための筒状貫通孔を有するものとする。）と、オリフィス部となる微細管 5 との接合を要するところ、もし加速部 2 内に少しでも微細管 5 が突出した状態で接合された場合（図 1）、試料液の層流が乱れ、粒子計測の正確さを欠く恐れがある。また、微細管 5 が円錐状貫通孔 2 に届かない状態で接合された場合（図 2）、加速部（円錐状貫通孔 2）とオリフィス部（微細管 5）の間に段差が生じることとなり、やはり試料液の層流が乱れ、粒子計測の正確さを欠く恐れがある。

【0006】このような問題点を考慮し、微細管と保持部との位置調整・固定を正確かつ容易になすことを可能とするフローセルの製造方法、およびその方法によって製造されたフローセルを提供することが本発明の目的である。

## 【0007】

【課題を解決するための手段】上記問題点を解決するために本発明は、微細管と、微細管の端部に連接させる円錐状貫通孔を備える保持部と、該円錐状貫通孔に密着するテーパ角度の円錐部を有する治具と、を用い、円錐状貫通孔と治具の円錐部とを密着させる第1工程と、保持部に対し、前記治具とは反対側から、該治具の同一軸上に微細管を配置し、該微細管端部を治具の円錐部に接触させる第2工程と、微細管と保持部を接着する第3工程と、を含むことを特徴とするフローセルの製造方法、およびその方法によって製造されたフローセルを提供するものである。本発明によって、微細管と保持部の正確かつ容易な位置調整・固定が可能となり、オリフィス部に安価な微細管を用いたフローセルの製造が実現される。

【0008】

【発明の実施の形態】以下、本発明の実施にかかる一例を図面に基づき説明する。なお、本実施例により本発明の範囲が限定されるわけではない。

【0009】図3において、円錐状貫通孔2、筒状貫通孔3を有する保持部1は、円筒状の貫通孔を有する整流部4と一体成形されている。そして図4に示すように、筒状貫通孔3と微細管5とが接続されることにより、全体としてフローセルを構成する。保持部の材質については、内部の貫通孔の表面が滑らかであって通過する液体に侵されない物理的および化学的耐性を有するものであれば特に限定されない。例えば、ステンレス、無機ガラス、塩化ビニル樹脂、アクリル樹脂等が挙げられる。なお、本実施例における保持部の材質は塩化ビニル樹脂であり、また図3における各部の寸法は以下の通りである。

A（整流部直径）＝5 mm

B（整流部長）＝4.6 mm

C（円錐状貫通孔長）＝5 mm

円錐状貫通孔テーパ角度＝50度

D（筒状貫通孔長）＝5 mm

【0010】オリフィス部となる微細管の材質は、内部孔の表面が滑らかであって通過する液体に侵されない物理的および化学的耐性を有するものであれば、特に限定されない。

【0011】特に光学的測定を行う場合については、粒子測定用の光を照射してその前方散乱光および側方散乱光を得るため、内部孔に加えて外部の表面も滑らかであって光学的に透明であり、通過する液体に侵されない物理的および化学的耐性を有する材質であればよい。例えば、無機ガラス、塩化ビニル樹脂、アクリル樹脂等の使用ができる。また光が照射される部分の断面が正方形または長方形の角筒で構成されたものが好ましい。

【0012】光学的測定を前提とした本実施例ではPoly micro Technologies社製WPP100375（材質は無機ガラス、断面形状は外縁部、内部孔共に正方形）を用いた。これは表面にポリイミドコーティングがなされているた

め、使用時にはコーティングを除去する必要がある。それについては、オープン処理や火花放電等の熱処理、硫酸による化学的処理等の方法により容易にコーティングの除去ができる。なお、図5は本実施例で使用した微細管の断面図である。外縁部、内部孔いずれの断面形状も正方形となっている。外縁部断面の正方形の一辺は300 μm（コーティング除去時）、内部孔断面の正方形の一辺は100 μmである。

【0013】図6は治具の一例である。治具6は円柱の先端に円錐を備えた形となっている。円錐部7は、円錐状貫通孔2と密着するテーパ角度（本実施例においては50度）を有している。治具6の直径は4 mm、円錐部7まで含めた治具6の全長は80 mmである。材質は特に限定されないが、本実施例においては真鍮を使用した。

【0014】以下、微細管固定の手順につき説明する。まず第1工程として、整流部4へ治具6を挿入し、治具6の円錐部7と円錐状貫通孔2を密着させる。この状況を示したのが図7である。

【0015】次に第2工程として、微細管5を、筒状貫通孔3に対し、治具6と同軸上に位置するよう挿入し、微細管5先端と治具6を接触させる。この状況を示したのが図8である。治具6先端の円錐部7が円錐状貫通孔2と筒状貫通孔3の接続部分を塞ぐことにより、微細管5先端が円錐状貫通孔2内に突出することなく、また筒状貫通孔3内にとどまることもなく、最適な位置調整が可能となる。

【0016】次に第3工程として、微細管5と筒状貫通孔3を接着する。方法としては接着剤の利用、あるいは微細管と保持部の材質の選択によっては加熱、薬品による溶着等が考えられる。本実施例では、耐水性、耐薬性のある接着剤（住友3M社製DP-460）を接着剤塗布用横穴8より注入、塗布し、微細管5と保持部1との隙間を埋めることで、固定と共にシーリングの役割を持たせた。

【0017】本実施例により製造されたフローセルは、血液分析や尿中成分分析等の検体検査分野をはじめ、塗料、トナー、顔料等の粒子の検査といった工業分野などを含むさまざまな分野の粒子計測・粒子分析に応用することができる。

【0018】図9は本実施例によるフローセルを用いた粒子計測方法の一例を示す模式図である。フローセル内へ送り込まれたシース液は整流部4を通過し、加速部（円錐状貫通孔2）へと流れ込む。一方ジェットノズル9からは試料液がシース液の中央部に吐出される。これによりシース液と試料液は層流状態で加速部からオリフィス部（微細管5）へと流入し、シースフローを形成する。そしてオリフィス部を通過したシース液と試料液は排出口10から排出される。

【0019】光源11には半導体レーザー等の光源を、

受光部 12 にはフォトダイオード等の受光素子を用いることができる。オリフィス部を流れる試料液は光源 11 によって照射され、試料液中の粒子から発せられる散乱光や蛍光等の光学情報を受光部 12 が検出する。この光学情報に基づき、試料液中の粒子の分類、計数等が行われる。

【0020】なお、図 9 には省略したものの、光源 11 と受光部 12 の間には、コリメータやコンデンサーレンズ、遮光板などの各種光学機器を配置することができる。また、光源や受光部を複数設けた構成とすることもできる。

【0021】以下、本実施例によるフローセルを用いた、シースフロー形成実験について説明する。図 10 は本実験の構成を模式的に示したものである。光源 11 から発せられ、コンデンサーレンズ 13、微細管 5、コレクターレンズ 14 を経たレーザー光によって、微細管内部孔壁の像がスクリーン 15 に結像されるよう調整する。そして試料液とシース液の屈折率差により両液の境界が暗線としてスクリーンに結像することを利用し、試料液流径の計測を行う。なお、本実験では試料液としてエタノールを、シース液としてセルパック (II) (シスメックス (株) 製) を使用した。

【0022】本実験においては、本発明のフローセルに加え、同じ部品 (保持部・微細管・接着剤) を用いたが本発明の位置調整方法を用いずに製造したフローセルも使用し、スクリーン上での結像の様子を比較した。図 11、図 12 は本実験によってスクリーン上に結像した微細管内部孔壁像 16 及び試料液とシース液の境界の暗線 17、18 を示すものである。

【0023】図 11 は、本発明により製造されたフローセルと同じ部品を用いつつ、本発明の位置調整方法を用いずに製造したフローセルを使用した場合のスクリーン上の結像の様子の一例を示すものである。微細管内部孔壁像 16 の内側に試料液とシース液の境界の暗線 17 が確認でき、一応シースフローを形成しているといえるが、流れはかなり乱れ、その幅は広がってしまっている。

【0024】図 12 は、本発明のフローセルを使用した場合のスクリーン上の結像の様子の一例を示すものである。微細管内部孔壁像 16 の内側に試料液とシース液の境界の暗線 17 がほぼ平行に、近接して結像している。このことから、細く、安定したシースフローの形成が確認できる。

【0025】本実験結果から、微細管と保持部の微妙な位置調整がいかに重要かつ困難であるかがうかがえる。同時に本実験結果は、本発明により微細管と保持部の正確かつ容易な位置調整・固定が可能となり、また本発明によって製造されたフローセルにおいてシースフローが良好な状態で形成されたことを示すものである。

【0026】本実験において、本発明のフローセルを使

用した場合の、形成が確認されたシースフローの試料液流径は  $13\mu\text{m}$  であった。以下、本実験の諸条件をもとに試料液流径の理論値を求める。

【0027】まず、最適な試料液流径の理論値を求めるための式について説明する。シース液の流量を  $Q_s$ 、試料液の流量を  $Q_c$ 、オリフィス部の内径を  $d$ 、オリフィス部を通過するシース液および試料液の平均流速を  $v$ 、試料液流径を  $D_c$  とすると (図 13)、連続の原理より、

【数 1】

$$v = (Q_s + Q_c) / (\pi d^2 / 4)$$

の式が成り立つ。

【0028】層流状態における管内の速度分布は放物線状で  $U_{\text{max}} = 2v$  となり ( $U_{\text{max}}$ : オリフィス部中心最大流速)、 $Q_s \gg Q_c$  とすると、試料液がほぼ管の中心を流れるため、

【数 2】

$$Q_c = U_{\text{max}} (\pi D_c^2 / 4)$$

とおく。上の条件より下流部の試料液流径  $D_c$  は、

【数 3】

$$D_c = d \sqrt{Q_c / 2Q_s}$$

となる。

【0029】本実験における諸条件は次の通りである。  
 $d$  (オリフィス部内径) =  $113[\mu\text{m}]$  (一辺  $100\mu\text{m}$  の正方形の面積に相当する円の直径)

$Q_c$  (試料液流量) =  $1.4[\mu\text{L/s}]$

$Q_s$  (シース液流量) =  $42[\mu\text{L/s}]$

【数 4】

$$D_c = d \sqrt{Q_c / 2Q_s}$$

に前記本実験諸条件の値を代入すると、本実験における試料液流径の理論値は  $D_c = 14.6[\mu\text{m}]$  となる。測定された試料液流径は  $13\mu\text{m}$  であったから、本実験からはほぼ理論値通りの結果が得られたといえる。すなわち本実験結果は、本発明の実施により製造されたフローセルにおいて、フローサイトメトリーで不可欠なシースフローが良好な状態で形成されたことを示すものである。

【0030】

【発明の効果】この発明によれば、円錐状貫通孔と微細管との正確かつ容易な位置調整・固定が可能となり、オリフィス部に安価な微細管を用いたフローセルの製造が実現される。

【図面の簡単な説明】

【図 1】微細管の接合不良の一例を示す図。

【図 2】微細管の接合不良の一例を示す図。

【図 3】本発明に用いる保持部の一実施例を示す図。

【図 4】本発明の実施により製造されたフローセルの一例を示す図。

【図 5】本発明一実施例に用いた微細管の断面図。

【図 6】本発明に用いる治具の一実施例を示す図。

【図7】本発明第1工程の一実施例を示す図。

【図8】本発明第2工程の一実施例を示す図。

【図9】本発明の実施によるフローセルを用いた粒子計測方法の一例を示す図。

【図10】シースフロー形成実験の構成を示す図。

【図11】シースフロー形成実験におけるスクリーン上の結像を示す図。

【図12】シースフロー形成実験におけるスクリーン上の結像を示す図。

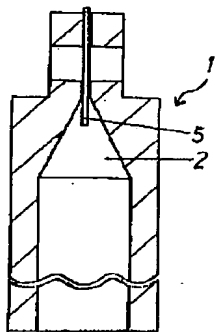
【図13】試料液流径の理論値を求める計算を説明する図。

【符号の説明】

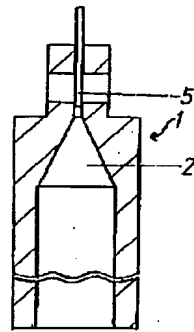
- 1 保持部
- 2 円錐状貫通孔
- 3 筒状貫通孔

- \* 4 整流部
- 5 微細管
- 6 治具
- 7 円錐部
- 8 接着剤塗布用横穴
- 9 ジェットノズル
- 10 排出口
- 11 光源
- 12 受光部
- 13 コンデンサーレンズ
- 14 コレクターレンズ
- 15 スクリーン
- 16 微細管内部孔壁像
- 17 試料液とシース液の境界の暗線
- \* 18 試料液とシース液の境界の暗線

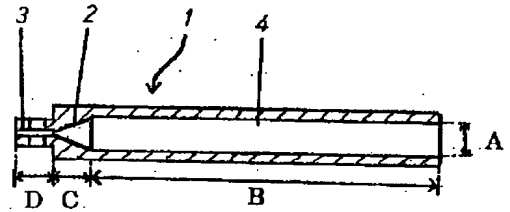
【図1】



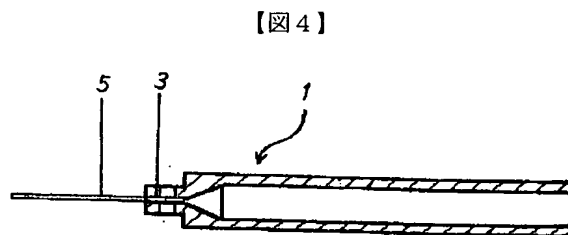
【図2】



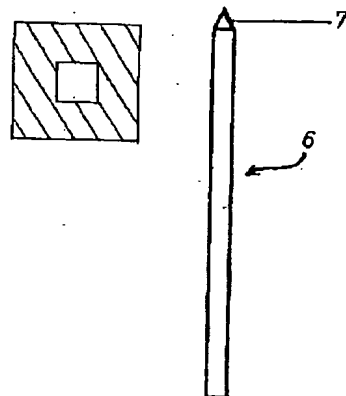
【図3】



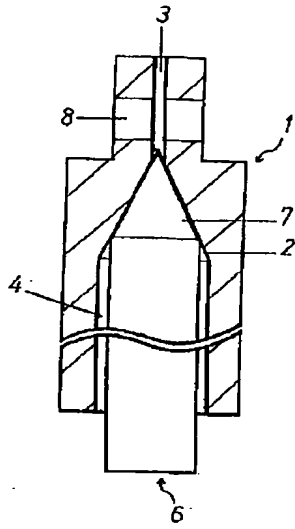
【図5】



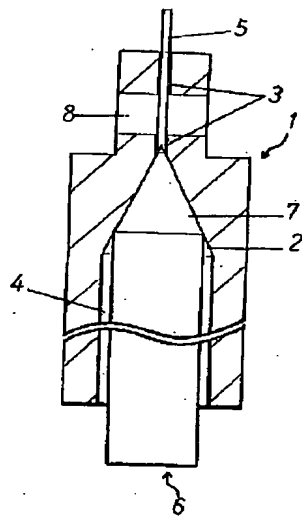
【図6】



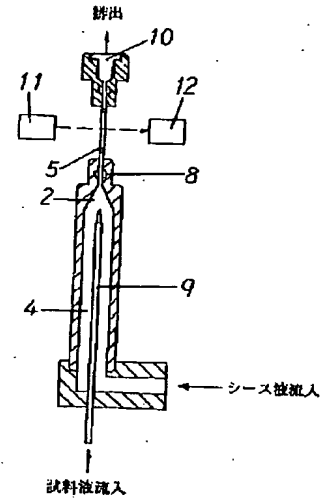
【図7】



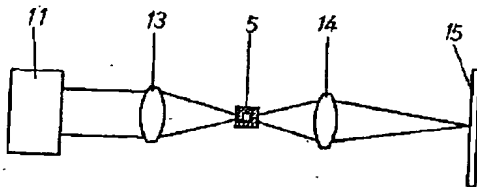
【図8】



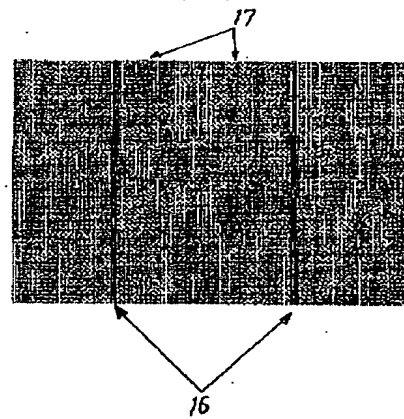
【図9】



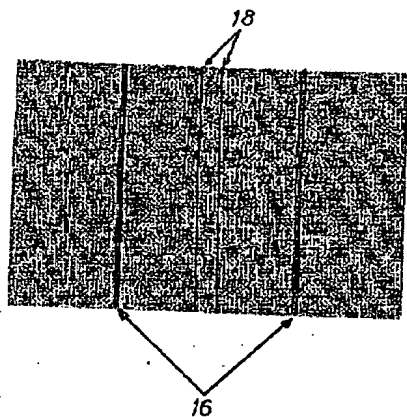
【図10】



【図11】



【図12】



【図13】

